

doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152



Обзорная статья/Review article

Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении

Е.С. Кропачева, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Настоящий обзор систематизирует известные на сегодняшний день данные о внутрисердечном тромбозе. Основной нозологией, приводящей к формированию тромбоза левого предсердия, является фибрилляция предсердий, при этом до 90% всех тромбов образуется в ушке левого предсердия. Оптимальным методом диагностики тромбоза является чреспищеводная эхокардиография. Частота обнаружения тромбоза ушка левого предсердия в ранних работах составляла от 2,5 до 74,7% и снизилась до 1–15,2% в эру пероральных антикоагулянтов. Однако оснований для проведения чреспищеводной эхокардиографии в качестве скринингового обследования всем больным фибрилляцией предсердия нет, и ориентиром для назначения и выбора антитромботической терапии является клиническая шкала CHA₂DS₂-VASc. В статье приведены данные о возможности лизиса тромбоза ушка левого предсердия на фоне терапии пероральными антикоагулянтами, что имеет практическое значение для больных перед проведением кардиоверсии и абляции устья легочных вен. Результаты опубликованных исследований и наблюдений за пациентами, получающими антагонисты витамина К, свидетельствуют о растворении 46,3–85% тромбов. Единственное проспективное исследование, посвященное изучению возможности лизиса тромбоза левого предсердия у больных фибрилляцией или трепетанием предсердий на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов, было X-TRA, изучавшее терапию ривароксабаном и показавшее растворение тромбов у 41,5% пациентов. Частота тромбоза левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в эпоху реперфузионного лечения составляет около 6–7%, достигая 19,2% у больных с инфарктом миокарда передней локализации и снижением фракции выброса левого желудочка. Настоящие рекомендации говорят о возможности назначения только антагонистов витамина К у больных с тромбозом левого желудочка. Тем не менее результаты исследования COMMANDER HF, свидетельствующие о возможности ривароксабана предотвращать развитие тромбозомболических осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью, заложили предпосылки использования прямых оральных антикоагулянтов при тромбозе левого желудочка. В настоящее время продолжается изучение эффективности и безопасности апиксабана и ривароксабана у данной категории больных, однако результаты их в настоящее время нет. В большинстве случаев тромбоз полости правого желудочка является составляющим процесса развития тромбозомболии легочной артерии, гораздо реже он сопровождается аритмогенной дисплазией правого желудочка или ассоциирован с имплантируемыми устройствами. Основой лечения таких пациентов являются антикоагулянты, при этом настоящие рекомендации допускают для больных с тромбозомболией легочной артерии умеренного и низкого риска, наряду с парентеральными антикоагулянтами, назначение сразу пероральных антикоагулянтов, отдавая предпочтение антагонистам Ха-фактора или прямому ингибитору тромбина.

Ключевые слова: внутрисердечный тромбоз, прямые оральные антикоагулянты, антагонисты витамина К

Для цитирования: Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. *Атеротромбоз*. 2020;(1):134–152. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment

Ekaterina S. Kropacheva, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

This review systematizes the currently known data on intracardiac thrombosis. The main nosology leading to left atrial thrombosis is atrial fibrillation, with up to 90% of all trombi forming in the left atrial appendage. The optimal method to diagnose thrombosis is the transesophageal echocardiography. The detection rate of left atrial appendage thrombosis in early studies ranged from 2.5 to 74.7% and dropped to 1–15.2% in the era of oral anticoagulants. However, there is no basis for performing transesophageal echocardiography as a screening examination for all patients with atrial fibrillation, and the

CHA2DS2-VASc clinical scale is the guideline for prescribing and selecting antithrombotic therapy. The article presents data on the possibility of lysis of the left atrial appendage thrombosis against the background of oral anticoagulants therapy, which is of practical importance for patients before cardioversion and pulmonary vein ablation. The results of published studies and observations of patients receiving vitamin K antagonists show that 46.3–85% of thrombi are dissolved. The only prospective study to investigate the possibility of left atrial thrombosis lysis in patients with atrial fibrillation or fluttering while taking direct oral anticoagulants was X-TRA, which studied rivaroxaban therapy and showed thrombi dissolution in 41.5% of patients. The frequency of left ventricular thrombosis in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation in the age of reperfusion therapy is about 6–7%, reaching 19.2% in patients with anterior myocardial infarction and reduction of left ventricular ejection fraction. These recommendations indicate that only vitamin K antagonists may be prescribed in patients with left ventricular thrombosis. However, the results of the COMMANDER HF study showing the potential of rivaroxaban to prevent thromboembolic complications in patients with chronic heart failure have laid the foundation for the use of direct oral anticoagulants in left ventricular thrombosis. At present the study of efficacy and safety of apixaban and rivaroxaban in this category of patients is ongoing, but there are no results at present. In most cases, right ventricular thrombosis is part of the development of a pulmonary embolism, and much less often it accompanies right ventricular arrhythmogenic dysplasia or is associated with implantable devices. Anticoagulants are the basis for the treatment of these patients, and the present guidelines allow for moderate and low risk thromboembolism in patients with pulmonary artery thromboembolism, along with parenteral anticoagulants, prescribing immediate oral anticoagulants, giving preference to Xa-factor antagonists or direct thrombin inhibitors.

Keywords: intracardiac thrombosis, direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists

For citation: Kropacheva E.S. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Aterotromboz = Ath erothrombosis*. 2020;(1):134–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрисердечный тромбоз является причиной развития тромбоэмболических осложнений, представляющих угрозу жизни и здоровью пациентов. Тромбоэмболии по большому кругу кровообращения в большинстве своем реализуются развитием ишемического инсульта, в меньшем проценте случаев – развитием критической ишемии конечности, гибели почки или ишемии кишечника в результате тромбоэмболий в соответствующие сосудистые бассейны [1–3]. Источником тромбоэмболий по большому кругу кровообращения являются тромбы, локализующиеся в левых отделах сердца: левом желудочке или левом предсердии, причиной образования которых чаще всего является фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность. Тромбоз правых отделов сердца (предсердия и/или желудочка) чаще всего является не самостоятельной структурой, а следствием эмболии флотирующей части тромбоза глубоких вен с возможным последующим развитием тромбоэмболии легочной артерии. Тем не менее

в редких случаях тромбоз правых отделов сердца возникает изолированно, например у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка или у пациентов с имплантированными устройствами [4].

Препаратами для лечения тромбоза и профилактики тромбоэмболических осложнений являются антикоагулянты: парентеральные и пероральные. При этом последние годы, ознаменовавшиеся публикацией данных рандомизированных клинических исследований об эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), показали сопоставимость данного класса препаратов с парентеральными антикоагулянтами и антагонистами витамина К (АВК) при несомненных достоинствах приема фиксированной дозы препарата, отсутствии потребности в рутинном лабораторном контроле и минимальных лекарственных и пищевых взаимодействий. Настоящий обзор систематизирует известные на сегодняшний день данные о частоте, факторах риска и способах лечения внутрисердечного тромбоза.

ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ/УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Основной нозологией, приводящей к формированию тромбоза левого предсердия (ЛП), является фибрилляция предсердий (ФП). Именно в ушке левого предсердия (УЛП) образуется до 90% всех тромбов при ФП, что представляет собой патогенетическую основу развития ишемического инсульта (ИИ) у этой категории больных. Установлено, что на долю ФП приходится не менее 40% всех ИИ, а в общей структуре всех ИИ – каждый шестой случается у пациента с ФП [4–6].

Факторами, приводящими к образованию тромбов в УЛП при ФП, являются стаз крови в ушке и полости предсердий, дисфункция эндотелия и активация системы свертывания крови.

К стазу крови в УЛП при ФП приводят, во-первых, анатомические причины (ушко имеет узкую конусовидную форму и неровную внутреннюю поверхность за счет наличия гребенчатых мышц и мышечных трабекул), а во-вторых, дилатация, нарушение сократимости и ремоделирование полости левого предсердия, подтвержденные как результатами визуализирующих методик, так и данными анализа аутопсийного материала [7–10].

О дисфункции эндотелия говорит повышение биомаркеров – фактора фон Виллебранда, предсердного натрийуретического пептида, что взаимосвязано с нарушениями в системе гемостаза, проявляющимися активацией системы свертывания крови и снижением ее фибринолитической активности [11, 12]. Многочисленные работы свидетельствуют о повышении у больных ФП уровня фибриногена, Д-димера, комплекса «тромбин – антитромбин III», повышенных значениях антигена тканевого активатора плазминогена и его ингибитора 1-го типа [14–19].

Ушко левого предсердия не доступно для визуализации с помощью трансторакальной эхокардиографии, и методом выбора в диагностике тромбоза УЛП является чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), чувствительность

и специфичность которой составляет 92 и 98% соответственно [20]. Магнитно-резонансная томография также делает доступной визуализацию УЛП, однако для больных с постоянной формой ФП качество изображений может значительно снижаться в связи с невозможностью синхронизировать получение изображений с ЭКГ. Ранние работы отличались своей немногочисленностью и отработкой протоколов исследования. Несомненно, в настоящее время компьютерная и магнитно-резонансная томография является разумной альтернативой для больных, которым не может быть проведена ЧПЭхоКГ. Теперь ряд технических трудностей позади, оба метода диагностики имеют уникальные непересекающиеся возможности, которые определяют их использование для конкретных клинических и научных задач, а детальная визуализация УЛП важна в связи с практической значимостью оценки формы и структуры ушка перед имплантацией окклюдера у больных ФП как альтернативы антикоагулянтной терапии при невозможности их приема [21–23].

Скрининговых исследований, посвященных изучению частоты выявления тромбоза УЛП при ФП, не проводилось. Первые данные, продемонстрировавшие частоту тромбоза УЛП, равную 2,5–35%, были получены около 20 лет назад при обследовании больных с пароксизмальной формой ФП перед проведением кардиоверсии [24–27]. Отечественные работы, дизайн которых предусматривал оценку внутрисердечной гемодинамики с помощью ЧПЭхоКГ у больных, имеющих показания к проведению восстановления синусового ритма, также свидетельствуют о частоте тромбоза УЛП 20–25% [25–27]. Но эти данные неправомерно экстраполированы на всех больных ФП, что было наглядно показано двукратной разницей в частоте выявления тромбоза в УЛП у больных с постоянной формой ФП по сравнению с больными с коротким пароксизмом ФП [28]. Действительно, исследования, дизайн которых предусматривал

проведение ЧПЭхоКГ всем больным ФП вне показаний к кардиоверсии, демонстрируют частоту тромбоза УЛП, равную 54,8–74,7% [29–30], что согласуется с данными аутопсии лиц с ФП, умерших в течение одного месяца после церебральной эмболии, свидетельствующими о выявлении тромбоза УЛП в 78,9% случаев [31]. Наши данные, полученные у 100 пациентов ФП, поступивших в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова по разным причинам в начале 2000-х и не получавших терапии антикоагулянтами, указывают, что тромбоз УЛП обнаруживался у 74,7% больных, а у 17% больных – спонтанное эхоконтрастирование II–IV степеней. При этом частота обнаружения тромбов в УЛП не была связана с полом, возрастом, формой и длительностью аритмии. Поиск связей тромбоза УЛП обнаружил, что тромбоз УЛП достоверно чаще выявлялся при тахисистолической форме ФП, а также у больных ИБС или пациентов, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН). По данным многофакторного анализа, предикторами тромбоза УЛП оказались величина пиковой скорости кровотока в УЛП менее 20 см/с, частота сердечных сокращений более 90 в минуту и уровень Д-димера, превышающий 400 нг/мл [30].

Однако необходимо учитывать, что эти данные были получены 15–20 лет назад, когда позиция экспертов в отношении обязательности антикоагулянтной терапии, независимо от формы ФП, не была столь облигатной и когда достижения адекватной антикоагуляции удавалось добиться не более чем у 50% больных, получавших варфарин как единственный пероральный антикоагулянт.

Фундаментальные знания о кардиоэмболии как причине инсульта при ФП и факторах, ассоциированных с его развитием, легли в основу шкал оценки риска, в которых данные визуализации были вытеснены клиническими факторами. Настоящие рекомендации предписывают единственным ориентиром для назначения

пероральных антикоагулянтов клиническую шкалу риска CHA₂DS₂-VASc [1].

Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) с лучшим профилем безопасности, с возможностью приема в фиксированной дозе и отсутствием потребности в рутинном лабораторном контроле позволяет надеяться на обеспечение адекватной антикоагуляции большинства нуждающихся пациентов ФП, о чем может свидетельствовать меньшая частота тромбоза в УЛП, тем не менее достигающая 15,2% [32–33].

В настоящее время также доступны данные о частоте тромбоза ЛП/УЛП у больных, имеющих показания к операции транскатетерной замены аортального клапана. Сама по себе категория этих пациентов представляет собой больных крайне высокого сердечно-сосудистого риска, что обусловлено как собственно тяжелым стенозом аорты, так и наличием сопутствующих ХСН, ФП и высокой степенью коморбидности. В этой популяции ФП также является фактором риска тромбоза УЛП, наличие которого ассоциируется с развитием ишемического инсульта в периоперационном периоде и является предиктором смерти от всех причин [34–36]. Так, в общей популяции обследованных перед операцией трансформальной замены аортального клапана частота тромбоза ЛП/УЛП по данным мультиспиральной компьютерной томографии составила 11%, а среди больных ФП – 32% [34]. В исследовании [36] также отмечалась почти трехкратная разница в верификации тромбоза левого предсердия в выборке больных с тяжелым стенозом устья аорты, однако сама частота была ниже и среди больных ФП не превышала 10%.

Возможности лизиса тромба в левом предсердии на фоне приема антикоагулянтов

Возможность растворения тромбов в УЛП у больных ФП на фоне терапии антагонистами витамина К известна достаточно давно. Результаты опубликованных исследований и наблюдений

за пациентами, получающими антагонисты витамина К, свидетельствуют о растворении 46,3–85% тромбов [25, 26, 30, 37–42]. Эти данные почерпнуты из исследований, включавших больных, которым планировалась кардиоверсия или абляция устьев легочных вен, и представляют собой несомненный практический интерес в связи с тем, что для проведения данных вмешательств обязательным является отсутствие тромбоза полости и ушка левого предсердия.

Большинство ранних исследований, посвященных лизису тромбоза левого предсердия, носили характер обсервационных исследований и единичных клинических наблюдений, что не позволяет их систематизировать.

Изучению возможности растворения тромбоза в ЛП/УЛП было посвящено ретроспективное многоцентровое исследование CLOT-AF registry [43], включившее в себя 156 больных с верифицированным тромбозом полости и ушка левого предсердия, получавших стандартную антикоагулянтную терапию в течение 3–12 недель в период с 01.01.2011 по 31.03.2013. Большинство больных имели пароксизмальную или персистирующую форму ФП, постоянная форма ФП была всего лишь у 16%. При этом больные относились к категории высокого тромбоэмболического риска: медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3 балла, а половина больных имела 2 и более балла. Антитромботическую терапию выбирал лечащий врач: 81,4% больных получали АВК, в остальных случаях был назначен гепарин или аспирин. Частота растворения тромбоза составила 62,5%. Суммарная частота инсульта/транзиторной ишемической атаки и системных эмболий составила 2,6%.

Назначение пероральных антикоагулянтов больным ФП не только предотвращает образование тромбов в УЛП, но и способствует их растворению. По нашим данным [30], адекватная терапия АВК в течение 1 года способствовала лизису 43,7% тромбов.

В течение последних 5–7 лет стали доступны результаты клинических наблюдений лизиса тромбов в ЛП/УЛП на фоне приема ПОАК: апиксабана, дабигатрана и ривароксабана [44–53]. Формат публикации клинических случаев также не позволяет провести систематически анализ, кроме оценки длительности терапии ПОАК до полного растворения тромба, составившей в среднем от 14 до 70 дней.

В 2016 г. было начато исследование RE-LATED AF-AFNET 7, дизайн которого предусматривал сравнение терапии дабигатраном и варфарином в отношении растворения тромбов в УЛП [54]. Однако исследование было прекращено из-за того, что не удалось включить запланированное число пациентов, и результаты его неизвестны.

Единственное проспективное исследование, посвященное изучению возможности лизиса тромбоза ЛП/УЛП на фоне приема ПОАК, было X-TRA [55], изучавшее терапию ривароксабаном у 60 больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий, с верифицированными данными ЧПЭхоКГ, тромбозом в ЛП/УЛП, не получавших ранее антикоагулянты. В исследование допускалось включение больных, получавших варфарин без достижения целевых значений МНО. Большинство больных получали терапию ривароксабаном в суточной дозе 20 мг, протокол исследования предусматривал снижение дозы до 15 мг в соответствии со стандартным показанием к снижению дозы (при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин). По истечении 6 недель терапии проводилась контрольная ЧПЭхоКГ, и далее был предусмотрен 30-дневный период наблюдения. Первичная конечная точка была определена как полное растворение тромба в УЛП через 6 недель терапии.

Три четверти больных имели пароксизмальную или персистирующую форму аритмии, при этом длительность анамнеза ФП не учитывалась при статистическом анализе. Медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4,

при этом подавляющее большинство больных (83,3%) имели два и более балла. По результатам повторной ЧПЭхоКГ выявлено, что растворение тромбов отмечалось у 41,5% пациентов. Случаев развития ишемического инсульта/системных эмболий зарегистрировано не было, что связано с небольшим объемом выборки и коротким периодом наблюдения.

По нашим данным [30], факторами, препятствующими лизису тромба, являются величина исходной пиковой скорости кровотока в УЛП менее 15 см/с, возраст старше 65 лет, сочетание двух и более факторов риска тромбоэмболических осложнений и наличие ХСН. Предиктором лизиса тромба на терапии АВК оказалось наличие идиопатической формы ФП, т.е. вида аритмии, возникающей у молодых больных и не имеющей сопутствующих болезней [30].

Вопрос о сопоставимости данных о предикторах устойчивости и лизиса тромбов УЛП на терапии АВК и ПОАК представляет собой несомненный научный и практический интерес, но, к сожалению, подобный анализ не был предусмотрен в исследованиях CLOT-AF и X-TRA.

Принципы антикоагулянтной терапии

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения, что такие факторы, как систолическая дисфункция левого желудочка среднетяжелой степени, а также определяемые с помощью ЧПЭхоКГ тромб в левом предсердии и УЛП, высокая степень спонтанного эхоконтрастирования, снижение скорости кровотока в УЛП ≤ 20 см/с и атероматоз аорты ассоциированы с высоким риском инсульта и системных эмболий у больных с ФП. Тем не менее в соответствии с позицией современных рекомендаций основой принятия решения в назначении антитромботической терапии является клиническая шкала стратификации риска CHA₂DS₂-VASc. Таким образом, рекомендации подчеркивают значимость именно клинических показателей, связанных с риском инсульта, и отсутствие тромбоза полости

или ушка левого предсердия у больного, имеющего клинические факторы риска тромбоэмболических осложнений, не дает основания отказываться от антикоагулянтной терапии. Пероральные антикоагулянты показаны больным мужского пола с суммой баллов по CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 и женского пола с суммой баллов по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 с разным классом и уровнем доказанности [1]. В отношении выбора антикоагулянта у больных неклапанной ФП без опыта их приема существующие рекомендации едины в пользу выбора ПОАК (при отсутствии противопоказаний к их назначению) [1]. В случае назначения АВК следует стремиться к тщательному контролю времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. В противном случае вопреки хорошей приверженности пациента к лечению, при отсутствии противопоказаний следует перейти на ПОАК. Антагонисты витамина К остаются единственно рекомендованными препаратами для больных со средним и тяжелым митральным стенозом или механическим искусственным клапаном сердца.

Следует подчеркнуть, что нет оснований для проведения ЧПЭхоКГ в качестве скринингового обследования всем больным ФП, за исключением пациентов, нуждающихся в кардиоверсии и абляции устьев легочных вен [1].

В случае выявления тромбоза УЛП такому пациенту целесообразно проводить антикоагулянтную терапию в течение 3 недель, при этом, возможно, оптимальным решением будут парентеральные антикоагулянты. Тем не менее четкой позиции экспертов в отношении обязательной смены антикоагулянта на этом этапе лечения нет. Разумно рассмотреть вопрос о замене антикоагулянта в случае сохранения тромбоза по данным контрольной ЧПЭхоКГ спустя 3 недели терапии. Однако большинство экспертов и локальных практик крупных медицинских клиник в такой ситуации придерживаются тактики отказа от восстановления синусового ритма в пользу выбора контроля за частотой сердечных сокращений.

Вопрос об обязательном лизисе тромба в УЛП может встать и в случае выбора тактики абляции устьев легочных вен. Сравнения преимуществ различных подходов к лечению антикоагулянтами в виде продолжения приема принимаемого антикоагулянта (при отсутствии сомнений в приверженности лечению), смены перорального антикоагулянта или замены его на парентеральный не проводилось, что не позволяет однозначно говорить о преимуществах какого-либо из подходов. Позиция замены антикоагулянта имеет происхождение из тактики лечения рецидивирующего венозного тромбоза, отраженной в едином документе American College of Chest Physician [3]: у пациентов с повторными венозными тромбоэмболическими осложнениями на фоне пероральной антикоагулянтной терапии разумно перейти на низкомолекулярный гепарин, по крайней мере временно, а у пациентов с повторными тромбозами на фоне гепаринотерапии целесообразно рассмотреть вопрос об увеличении его дозы. Вместе с тем насколько подобная позиция может быть экстраполирована на популяцию больных ФП, несмотря существующие подобные локальные практики, в настоящее время неизвестно. Тем не менее, принимая во внимание общность механизмов тромбообразования при венозных тромбозах и тромбозе УЛП (прежде всего замедление тока крови), а также эффективность антикоагулянтов в обоих случаях, данная позиция представляется весьма разумной.

ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Частота тромбоза левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в эру реперфузионного лечения составляет около 6–7%, при этом известно, что наиболее часто тромбоз возникает у больных с инфарктом миокарда передней локализации, и в том случае если фракция выброса левого желудочка < 50%, частота тромбоза доходит до 19,2% [56].

Больным с тромбозом левого желудочка с целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначаются пероральные антикоагулянты сроком до 6 месяцев, при этом действующими рекомендациями допускается назначение только АВК под контролем МНО [57–58].

Тем не менее в настоящее время опубликованы данные о назначении ПОАК при тромбозе левого желудочка. Они ограничены клиническими наблюдениями, немногочисленными одноцентровыми исследованиями и одним метаанализом клинических наблюдений [59–67].

В исследование было включено 52 больных, получавших ПОАК в связи с наличием тромбоза левого желудочка (апиксабан – 26, ривароксабан – 24, и двое больных получали дабигатран) [68]. Исследование совсем небольшое, к тому же из 52 больных контрольную эхокардиографию провели лишь 35 больным. Интересно, что среди 17 потерянных для контроля больных у 7 контакт был потерян в первые 3 месяца наблюдения, что не позволяет исключить смерть пациентов. У больных, которым была проведена контрольная эхокардиография, полное растворение тромба отмечалось у 83%. Среднее время, потребовавшееся для полного растворения тромбоза, составило 264 дня. Однако вопрос, насколько правомочно экстраполировать данные исследования на всех больных с тромбозом полости левого желудочка, учитывая размер исследования и вышеописанные обстоятельства, остается открытым. Высокий риск тромбоэмболических осложнений у больного, имеющего тромбоз левого желудочка, очевиден. Гипотеза об эффективности ПОАК у данной категории больных складывается из результатов исследований о высокой эффективности ПОАК в предотвращении тромбоэмболических осложнений у больных с ФП и венозными тромбозами.

Гипотеза о возможности предотвратить развитие тромбоэмболий у больных с ХСН за счет добавления перорального антикоагулянта к стандартной терапии была заложена

в дизайн рандомизированного исследования COMMANDER HF [69]. Исследование включило в себя 5022 больных ИБС с синусовым ритмом со снижением фракции выброса $\leq 40\%$, получавших ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки или плацебо в добавление к стандартной антитромбоцитарной терапии после эпизода декомпенсации ХСН. Средний возраст составил 66,4 года. Три четверти из включенных больных в анамнезе имели инфаркт миокарда, величина средней фракции выброса левого желудочка составила 34%, больше половины больных имели ХСН 3–4-го функционального класса по NYHA. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Первичной точкой безопасности были фатальные кровотечения и кровотечения в жизненно важные органы. При анализе первичной конечной точки (инфаркт миокарда + сосудистая смерть + инсульт) статистической разницы в группах ривароксабана и плацебо не было, однако частота инсульта в группе больных, принимавших ривароксабан, была достоверно ниже. Это послужило основанием для проведения *post hoc*-анализа [70] с целью оценить влияние добавления антикоагулянта к стандартной антиагрегантной терапии на первичную неврологическую конечную точку (сумму всех случаев инсульта и транзиторной ишемической атаки). Результаты анализа показали достоверное снижение частоты всех инсультов и транзиторной ишемической атаки у больных, получавших ривароксабан в «сосудистой дозе» на 32% (HR 0,68 [95% ДИ 0,49–0,94] $p = 0,02$). Проведенный анализ выявил, что предикторами развития инсульта были инсульт в анамнезе, низкая масса тела, географический регион и шкала CHA₂DS₂-VASc. Учитывая эти данные, была проведена отдельная оценка больных в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Этот анализ показал, что основное преимущество в предотвращении неврологических

событий было реализовано за счет больных высокого тромботического риска (имевших более 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc): частота суммы инсульта и транзиторной ишемической атаки составила 2,7% в группе присоединения «сосудистой дозы» ривароксабана против 4,5% в группе плацебо (HR 0,59 [95% ДИ 0,37–0,93]). Напротив, у больных, имевших по шкале CHA₂DS₂-VASc ≤ 4 баллов, разницы в частоте первичной неврологической конечной точки в группах сравнения выявлено не было.

Результаты исследования COMMANDER HF, свидетельствующие о снижении частоты неврологических событий у больных высокого тромбоэмболического риска, позволяют предположить, что добавление антикоагулянта может предотвращать развитие тромбоэмболических осложнений как одну из возможных причин развития инсульта и дает основания надеяться на возможность использования ПОАК при тромбозе левого желудочка.

Однако первое рандомизированное исследование, посвященное изучению дабигатрана с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с тромбозом левого желудочка, потерпело неудачу и было досрочно прекращено по соображениям безопасности [71]. Исследования изучения эффективности апиксабана (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT02982590) и ривароксабана (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT03764241 и ClinicalTrials.gov identifiers: NCT03926780) по сравнению с терапией варфарином под контролем МНО в лечении тромбоза левого желудочка продолжаются, и их результаты будут, несомненно, интересны.

Таким образом, настоящие рекомендации говорят о возможности назначения только антагонистов витамина К у больных с тромбозом левого желудочка. Тем не менее продолжают исследования эффективности апиксабана и ривароксабана у данной категории больных, однако результатов их в настоящее время нет.

ТРОМБОЗ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

В большинстве случаев тромбоз полости правого желудочка является составляющим процесса развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), когда фрагменты тромба свободно располагаются в правых отделах сердца [72–78]. Вместе с тем известны единичные наблюдения изолированного тромбоза у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка и тромбоза правого желудочка, ассоциированного с имплантируемыми устройствами (электроды ЭКС, катетеры) [79–85]. Подвижные тромбы в полости правого желудочка, визуализируемые с помощью трансторакальной эхокардиографии, ЧПЭхоКГ или мультиспиральной компьютерной томографии, выявляются менее чем у 4% в общей популяции больных с ТЭЛА, достигая 18% среди больных с субмассивной и массивной ТЭЛА [72–74]. При этом наличие подвижных тромботических масс в правых отделах сердца ассоциировано с высокой летальностью, особенно при наличии признаков дисфункции правого желудочка [73, 86–87].

Принципы лечения больных с ТЭЛА, независимо от выявления или отсутствия тромботических масс в правых отделах сердца, основаны на стратификации риска смерти в ближайшие 30 дней [4]. Антикоагулянтная терапия является базовой лечебной стратегией при ТЭЛА без гипотонии и шока, показана всем пациентам при отсутствии противопоказаний, при этом указанной категории больных можно назначать сразу ПОАК. Таким образом, отдельных рекомендаций, касающихся лечения тромбоза правых отделов в рамках ТЭЛА, нет. Эффективность антикоагулянтной терапии крайне высока, тем не менее доступны данные клинических наблюдений, когда она неэффективна и методом выбора становится хирургическое лечение [75, 78].

Расширение возможностей инвазивной аритмологии увеличивает число пациентов с имплантируемыми устройствами. По некоторым данным, тромбоз электрода ЭКС возникает в среднем в 5% случаев (0,5 до 9%), при этом

симптомная ТЭЛА, документированно связанная с имплантацией устройств, возникает крайне редко [85]. В настоящее время нет данных о необходимости рутинной профилактики тромбоза электрода вне специальных показаний. В случае возникновения тромбоза правых отделов сердца, ассоциированного с электродом, показана антикоагулянтная терапия как минимум на 3 месяца, если нет показаний для более длительного лечения. В том случае если тромбоз возник на фоне антикоагулянтной терапии, позиция экспертов не столь однозначна. С одной стороны, нет четких данных о необходимости смены антикоагулянта, с другой стороны, пациентов с повторными венозными тромбоэмболическими осложнениями на фоне адекватной пероральной антикоагулянтной терапии целесообразно перевести на низкомолекулярный гепарин, хотя бы временно. Что касается пациентов с повторными тромбозами на фоне гепаринотерапии, разумно рассмотреть вопрос об увеличении дозы гепаринов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратами для лечения внутрисердечного тромбоза и профилактики тромбоэмболических осложнений являются антикоагулянты. Данные исследований, послужившие доказательной базой использования пероральных антикоагулянтов, нашли отражение в позиции современных рекомендаций о выборе в пользу прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий, пациентов, перенесших венозные тромбоэмболические осложнения, тогда как антагонисты витамина К остаются единственно разрешенными для больных со средним и тяжелым митральным стенозом, механическим искусственным клапаном сердца и при выявлении тромбоза левого желудочка.

Поступила/Received 29.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 15.05.2020

Принята в печать/Accepted 18.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Streiff M.B., Agnelli G., Connors J.M., Crowther M., Eichinger S., Lopes R. et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):32–67. doi: 10.1007/s11239-015-1317-0.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983–988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
- Murray C.J., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet.* 1997;349(9061):1269–1276. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07493-4.
- Атьков О.Ю., Атауллаханова Д.М., Быкова Е.С. Возможности чреспищеводной эхокардиографии в диагностике тромбоза ушка левого предсердия при мерцательной аритмии. *Кардиология.* 1999;39(12):58–63. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=39225>.
- Safavi-Naeini P., Rasekh A. Thromboembolism in Atrial Fibrillation: Role of the Left Atrial Appendage. *Card Electrophysiol Clin.* 2020;12(1):13–20. doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.003.
- Shirani J., Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation; Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by Transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol.* 2000;9(2):95–101. doi: 10.1016/s1054-8807(00)00030-2.
- Bankl H.C., Radaszkiewicz T., Klappacher G.W., Glogar D., Sperr W.R., Grossschmidt K. et al. Increase and redistribution of cardiac mast cells in auricular thrombosis. Possible role of kitligand. *Circulation.* 1995;91(2):275–283. doi: 10.1161/01.cir.91.2.275.
- Mondillo S., Sabatini L., Agricola E., Ammatturo T., Guerrini F., Barbati R. et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endotelian dysfunction in patients with lone chronic non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2000;75(2–3):227–232. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00336-3.
- Shimizu H., Murakami Y., Inoue S., Ohta Y., Nakamura K., Katoh H. et al. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2002;33(4):1005–1010. doi: 10.1161/hs0402.105657.
- Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1080–1087. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70105-7.
- Asinger R.W., Koehler J., Pearce L.A., Zabalgoitia M., Blackshear J.L., Fenster P.E. et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1088–1096. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70106-9.
- Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. М.; 1999.
- Kistler J.P., Singer D.E., Millenson M.M., Bauer K.A., Gress D.R., Barzegar S. et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation BAATAF Investigators. *Stroke.* 1993;24(9):1360–1365. doi: 10.1161/01.str.24.9.1360.
- Leung D.Y., Davidson P.M., Cranney G.B., Walsh W.F. Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. *Am J Cardiol.* 1997;79(5):626–629. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00828-4.
- Manning W.J., Silverman D.I., Keighley C.S., Oettgen P., Douglas P.S. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1354–1361. doi: 10.1016/0735-1097(94)00560-D.
- Stollberger C., Chnupa P., Kronik G., Bachl C., Brainin M., Schneider B., Slany J. Embolism in left-atrial thrombi (ELAT Study): are spontaneous echo con-

- trast thrombi in the left atrium appendage and size of the left atrial appendage predictors of possible embolisms? *Wien Med Wochenschr.* 1997;147(2):46–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139472>.
20. Klein A.L., Grimm R.A., Black I.W., Leung D.Y., Chung M.K., Vaughn S.E. et al. Cardioversion guided by Transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):200–209. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-19970210-00004.
 21. Alli O., Asirvatham S., Holmes D.R. Jr. Strategies to incorporate left atrial appendage occlusion into clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(21):2337–2344. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.564.
 22. Chen J., Zhang H., Zhu D., Wang Y., Bjanju S., Liao M. Cardiac MRI for detecting left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: Meta-analysis and systematic review. *Herz.* 2019;44(5):390–397. doi: 10.1007/s00059-017-4676-9.
 23. Pathan F., Hecht H., Narula J., Marwick T.H. Roles of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography for Evaluation of Left Atrial Thrombus and Associated Pathology. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(4):616–627. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.019.
 24. Kimura M., Wasaki Y., Ogawa H., Nakatsuka M., Wakeyama T., Iwami T. et al. Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Jpn Circ J.* 2001;65(4):271–274. doi: 10.1253/jcj.65.271.
 25. Голицын С.П., Атьков О.Ю., Быкова Е.С. Возможности и роль чреспищеводной эхокардиографии в решении вопросов лечения больных с мерцательной аритмией. *Терапевтический архив.* 2001;73(8):77–80. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=63720>.
 26. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А., Затеищikov Д.А. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз.* 2013;(1):21–32. doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-21-32.
 27. Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Механизмы развития тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией. *Кардиология.* 2013;53(3):24–31.
 28. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Longaker R.A. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *AM Heart J.* 1995;129(6):1204–1215. doi: 10.1016/0002-8703(95)90405-0.
 29. Гронтовская А.В., Боровков Н.Н., Аминова Н.В. Артериальная гипертензия как фактор риска внутрисердечного тромбоза у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. *Клиническая медицина.* 2016;94(6):433–438. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2016/issue-6/999-arterialnaya-gipertenziya-kak-faktor-riska-vnutripredserdnogo-tromboza-u-bolnyh-s-fibrillyaciy-predserdny-neklapannoy-etologii/>
 30. Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на уровень Д-димера, частоту тромбоза и параметры гемодинамики в ушке левого предсердия. *Кардиология.* 2004;44(6):19–25.
 31. Yamaji K., Fujimoto S., Yutani C., Hashimoto T., Nakamura S. Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism? *Cardiology.* 2002;97(2):104–110. doi: 10.1159/000057681.
 32. Göldi T., Krisai P., Knecht S., Aeschbacher S., Spies F., Zeljkovic I. et al. Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(12):1406–1414. doi: 10.1016/j.jacep.2019.09.003.
 33. Durmaz E., Karpuz M.H., Bilgehan K., Bilgehan K., Ikitimur B., Ozmen E. et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy; 3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;5. doi: 10.1007/s10554-020-01811-x.
 34. Salemi A., De Micheli A., Aftab A., Elmously A., Chang R., Wong S.C., Worku B.M. Transcatheter aortic valve replacement in the setting of left atrial appendage thrombus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(6):842–849. doi: 10.1093/icvts/ivy189.
 35. Palmer S., Child N., de Belder M.A., Muir D.F., Williams P. Left Atrial Appendage Thrombus in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Clinical Impact, and the Role of Cardiac Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(2):176–184. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.043.
 36. Lenders G.D., Paelinck B.P., Wouters K., Claeys M.J., Rodrigus I.E., Van Herck P.L. et al. Transesophageal echocardiography for cardiac thromboembolic risk assessment in patients with severe, symptomatic aortic valve stenosis referred for potential transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1470–1474. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.302.

37. Collins L.J., Silverman D.I., Douglas P.S., Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*. 1995;92(2):160–163. doi: 10.1161/01.cir.92.2.160.
38. Scardi S., Mazzone C., Pandullo C., Goldstein D., Perkan A. A longitudinal study on left atrial thrombosis in patients with non-rheumatic atrial fibrillation treated with anticoagulants. *G Ital Cardiol*. 1997;27(10):1036–1043. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/9359051/A-longitudinal-study-on-left-atrial-thrombosis-in-patients-with-non-rheumatic-atrial-fibrillation-tr>.
39. Corrado G., Tadeo G., Beretta S., Tagliagambe L.M., Manzillo G.F., Spata M., Santarone M. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 1999;115(1):140–143. doi: 10.1378/chest.115.1.140.
40. Hwang J.J., Kuan P., Tzou S.S., Fuh M.C., Cheng J.J., Lien W.P. Resolution of left atrial thrombi after anticoagulant therapy in patients with rheumatic mitral stenosis: report of four cases. *J Formos Med Assoc*. 1993;92(1):72–77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8099832>.
41. Jaber W.A., Prior D.L., Thamilarasan M., Grimm R.A., Thomas J.D., Klein A.L., Asher C.R. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2000;140(1):150–156. doi: 10.1067/mhj.2000.106648.
42. Akdeniz B., Türker S., Öztürk V., Badak O., Okan T., Aslan O. et al. Cardioversion under the guidance of transesophageal echocardiography in persistent atrial fibrillation: results with low molecular weight heparin. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):49–55. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.019.
43. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Ling Meng I., Kirsch B. et al. Rationale and design of a study exploring the efficacy of once-daily oral rivaroxaban (X-TRA) on the outcome of left atrial/left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(4):464–471.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.020.
44. Fleddermann A., Eckert R., Muskala P., Hayes C., Magalski A., Main M.L. et al. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):57–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.026.
45. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H., Tanaka N., Ishihara H. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J*. 2013;11(1):26. doi: 10.1186/1477-9560-11-26.
46. Miwa Y., Minamishima T., Sato T., Sakata K., Yoshino H., Soejima K. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. *J Arrhythm*. 2016;32(3):233–235. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.009.
47. Santangelo G., Ielasi A., Antonio Scopelliti P., Pattarino F., Tespili M. Apixaban-Induced Resolution of A Massive Left Atrial and Appendage Thrombosis in a Very Elderly Patient. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(4):1509. doi: 10.4022/jafib.1509.
48. Watanabe T., Shinoda Y., Ikeoka K., Minamisaka T., Fukuoka H., Inui H., Hoshida S. Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation. *Intern Med*. 2017;56(15):1977–1980. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8508.
49. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:545–547. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
50. Lin C., Quan J., Bao Y., Hua W., Ke M., Zhang N. et al. Outcome of non-vitamin K oral anticoagulants in the treatment of left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(3):658–663. doi: 10.1111/jce.14365.
51. Hammerstingl C., Pötzsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2013;109(04):583–584. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
52. Takasugi J., Yamagami H., Okata T., Toyoda K., Nagatsuka K. Dissolution of the left atrial appendage thrombus with rivaroxaban therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(4):322–323. doi: 10.1159/000354315.
53. Uda Y., Phan T.D., Kistler P.M. Persistent left atrial thrombus on treatment with rivaroxaban and subsequent resolution after warfarin therapy. *Intern Med J*. 2016;46(7):855–856. doi: 10.1111/imj.13089.
54. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T., Deuster O., Meinehtz T., von Bardeleben S. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):29–36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
55. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
56. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular mag-

- netic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. doi: 10.1186/s12968-018-0494-3.
57. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
 58. O’Gara P., Kushner F., Ascheim D., Casey D.E. Jr., Chung M.K., de Lemos J.A. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
 59. Kaya A., Hayıroğlu M.I., Keskin M., Tekkeşin A.İ., Alper A.T. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(4):335–337. doi: 10.5543/tkd.2015.68054.
 60. Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(1):2324709617697991. doi: 10.1177/2324709617697991.
 61. Nagamoto Y., Shiomi T., Matsuura T., Okahara A., Takegami K., Mine D. et al. Resolution of left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran. *Heart Vessels*. 2014;29(4):560–562. doi: 10.1007/s00380-013-0403-5.
 62. Padilla Pérez M., Salas Bravo D., Garcelán Trigo J.A., Vazquez Ruiz de Castroviejo E., Torres Llergo J., Lozano Cabezas C., Fernández Guerrero J.C. Resolution of left ventricular thrombus by rivaroxaban. *Future Cardiol*. 2014;10(3):333–336. doi: 10.2217/fca.14.12.
 63. Mano Y., Koide K., Sukegawa H., Kodaira M., Ohki T. Successful resolution of left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(1):118–123. doi: 10.1007/s00380-014-0562-z.
 64. Nakasuka K., Ito S., Noda T., Hasuo T., Sekimoto S., Ohmori H. et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med*. 2014;2014:814524. doi: 10.1155/2014/814524.
 65. Makrides C.A. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217843. doi: 10.1136/bcr-2016-217843.
 66. Degheim G., Berry A., Zughaib M. Offlabel use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(5):98–101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181265>.
 67. Fleddermann A., Hayes C., Magalski A., Main M.L. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):367–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009.
 68. Tomasoni D., Sciatti E., Bonelli A., Vizzardini E., Metra M. Direct oral anticoagulants for the treatment of left ventricular thrombus - a new indication? A meta-summary of case reports DOACs in left ventricular thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. doi: 10.1097/FJC.0000000000000826.
 69. Zannad F., Anker S.D., Byrns W.M., Cleland J.G.F., Fu M., Gheorghiade M. et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342. doi: 10.1056/NEJMoa1808848.
 70. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G.F. et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *European Heart Journal*. 2019;40(44):3593–3602. doi: 10.1093/eurheartj/ehz427.
 71. Andreas M., Moayedifar R., Wieselthaler G., Wolzt M., Riebandt J., Haberl T. et al. Increased thromboembolic events with dabigatran compared with vitamin K antagonism in left ventricular assist device patients: a randomized controlled pilot trial. *Circ Heart Fail*. 2017;10(5):e003709. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003709.
 72. Casazza F., Becattini C., Guglielmelli E., Floriani I., Morrone V., Caponi C. et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(1):53–57. doi: 10.1160/TH13-04-0303.

73. Torbicki A., Galie´ N., Covezzoli A., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z.; Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2245–2251. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0.
74. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1433–1435. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00162-8.
75. Rai M.P., Herzallah K., Alratroot A., Laird-Fick H. The dilemma in the management of haemodynamically stable pulmonary embolism with right heart thrombus. *BMJ Case Rep.* 2019;12(7). pii: e229162. doi: 10.1136/bcr-2018-229162.
76. Kukla P., McIntyre W.F., Koracevic G., Kutlesic-Kurtovic D., Fijorek K., Atanaskovic V. et al. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2015;115(6):825–830. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.049.
77. Satiroğlu O., Durakoğlugil M.E., Uğurlu Y., Sahin I., Doğan S., Ergül E. et al. Successful thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in cases of severe pulmonary embolism with mobile thrombi in the right atrium. *Interv Med Appl Sci.* 2014;6(2):89–92. doi: 10.1556/IMAS.6.2014.2.6.
78. Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Шахнович Р.М., Федотенков И.С., Панченко Е.П. Клинический разбор пациента с антифосфолипидным синдромом и субмассивной тромбоэмболией легочной артерии. *Атеротромбоз.* 2018;(1):76–87. doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-76-87.
79. Akdis D., Chen K., Saguner A.M., Stämpfli S.F., Chen X., Chen L. et al. Clinical Characteristics of Patients with a Right Ventricular Thrombus in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1373–1378. doi: 10.1055/s-0039-1688829.
80. Nakano M., Yamaguchi Y., Kutsuzawa D., Kumagai K. Rapidly formed right ventricular thrombus detected by intracardiac echocardiography before catheter ablation in a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep.* 2015;1(5):384–385. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.004.
81. Ito K., Iwasaki Y.K., Fujimoto Y., Oka E., Takahashi K., Tsuboi I. et al. Massive Right Atrial Thrombus Formation Followed by an Atrial Flutter with 1:1 Atrioventricular Conduction in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2016;55(16):2213–2217. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5520.
82. Wei F., Fangang W., Jiangli H., Zhaoping L., Lijun G., Wei G. Recurrent intraventricular thrombus following myocardial infarction. *International Journal of Cardiology.* 2015;181:315–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.151.
83. Javanshir E., Sadat-Ebrahimi S.R., Parvizi R., Toufan M., Sate H. Giant mass but small symptoms; huge thrombosis in the right atrium originating from the superior vena cava and protruding to the right ventricle: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):312. doi: 10.1186/s13256-019-2240-3.
84. Kavalierchik V., Stöbe S., Hagedorff A., Augustyniak J., Staudt A. Right Atrial Thrombus Formation as Complications in the Presence of Hemodialysis Catheter and Central Venous Catheter. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(19):1349–1353. doi: 10.1055/a-0891-4955.
85. Korkeila P., Mustonen P., Koistinen J., Nyman K., Ylitalo A., Karjalainen P. et al. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study. *Eurpace.* 2010;12(6):817–824. doi: 10.1093/europace/euq075.
86. Koć M., Kostrubiec M., Elikowski W., Meneveau N., Lankeit M., Grifoni S. et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J.* 2016;47(3):869–875. doi: 10.1183/13993003.00819-2015.
87. Barrios D., Rosa-Salazar V., Jimenez D., Morillo R., Muriel A., Del Toro J. et al. RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1377–1385. doi: 10.1183/13993003.01044-2016.

REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA)

- of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
 4. Streiff M.B., Agnelli G., Connors J.M., Crowther M., Eichinger S., Lopes R. et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32–67. doi: 10.1007/s11239-015-1317-0.
 5. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
 6. Murray C.J., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269–1276. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07493-4.
 7. Atkov O.YU., Ataullakhanova D.M., Bykova E.S. Possibilities of transesophageal echocardiography in diagnostics of left atrial thrombosis in atrial fibrillation. *Kardiologiya = Kardiologiya*. 1999;39(12):58–63. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id = 39225>.
 8. Safavi-Naeini P., Rasekh A. Thromboembolism in Atrial Fibrillation: Role of the Left Atrial Appendage. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(1):13–20. doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.003.
 9. Shirani J., Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation; Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by Transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9(2):95–101. doi: 10.1016/s1054-8807(00)00030-2.
 10. Bankl H.C., Radaszkiewicz T., Klappacher G.W., Glogar D., Sperr W.R., Grossschmidt K. et al. Increase and redistribution of cardiac mast cells in auricular thrombosis. Possible role of kit ligand. *Circulation*. 1995;91(2):275–283. doi: 10.1161/01.cir.91.2.275.
 11. Mondillo S., Sabatini L., Agricola E., Ammaturo T., Guerrini F., Barbati R. et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000;75(2–3):227–232. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00336-3.
 12. Shimizu H., Murakami Y., Inoue S., Ohta Y., Nakamura K., Katoh H. et al. High plasma brain natriuretic peptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2002;33(4):1005–1010. doi: 10.1161/hs0402.105657.
 13. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(12):1080–1087. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70105-7.
 14. Asinger R.W., Koehler J., Pearce L.A., Zabalgoitia M., Blackshear J.L., Fenster P.E. et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(12):1088–1096. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70106-9.
 15. Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. *Thromboses in cardiology*. Moscow; 1999. (In Russ.)
 16. Kistler J.P., Singer D.E., Millenson M.M., Bauer K.A., Gress D.R., Barzegar S. et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. BAATAF Investigators. *Stroke*. 1993;24(9):1360–1365. doi: 10.1161/01.str.24.9.1360.
 17. Leung D.Y., Davidson P.M., Cranney G.B., Walsh W.F. Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. *Am J Cardiol*. 1997;79(5):626–629. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00828-4.
 18. Manning W.J., Silverman D.I., Keighley C.S., Oettgen P., Douglas P.S. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(6):1354–1361. doi: 10.1016/0735-1097(94)00560-D.
 19. Stollberger C., Chnupa P., Kronik G., Bachl C., Brainin M., Schneider B., Slany J. Embolism in left atrial thrombi (ELAT Study): are spontaneous echo contrast, thrombi in the left atrium appendage and size of the left atrial appendage predictors of possible embolisms? *Wien Med Wochenschr*. 1997;147(2):46–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139472>.
 20. Klein A.L., Grimm R.A., Black I.W., Leung D.Y., Chung M.K., Vaughn S.E. et al. Cardioversion guided by Transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):200–209. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00004.
 21. Ali O., Asirvatham S., Holmes D.R. Jr. Strategies to incorporate left atrial appendage occlusion into clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2337–2344. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.564.
 22. Chen J., Zhang H., Zhu D., Wang Y., Byanju S., Liao M. Cardiac MRI for detecting left atrial/left atrial

- appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: Meta-analysis and systematic review. *Herz*. 2019;44(5):390–397. doi: 10.1007/s00059-017-4676-9.
23. Pathan F., Hecht H., Narula J., Marwick T.H. Roles of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography for Evaluation of Left Atrial Thrombus and Associated Pathology. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(4):616–627. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.019.
24. Kimura M., Wasaki Y., Ogawa H., Nakatsuka M., Wakeyama T., Iwami T. et al. Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Jpn Circ J*. 2001;65(4):271–274. doi: 10.1253/jcj.65.271.
25. Golitsyn S.P., Atkov O.YU., Bykova E.S. Possibilities and significance of transesophageal echocardiography in treatment of patients with atrial fibrillation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2001;73(8):77–80. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=63720>.
26. Zotova I.V., Tsayeva M.YU., Alekhin M.N., Sidorenko B.A., Zateyshchikov D.A. Risk assessment of thromboembolism in atrial fibrillation: current status of the problem. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2013;(1):21–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-21-32.
27. Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Mechanisms of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya = Kardiologia*. 2013;53(3):24–31. (In Russ.)
28. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Longaker R.A. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *AM Heart J*. 1995;129(6):1204–1215. doi: 10.1016/0002-8703(95)90405-0.
29. Grontkovskaya A.V., Borovkov N.N., Amineva N.V. Arterial hypertension as a risk factor of intra-atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(6):433–438. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2016/issue-6/999-arterial-naya-gipertenziya-kak-faktor-riska-vnutripredserdnogo-tromboza-u-bol-nyh-s-fibrillyaciy-predserdiy-neklapannoy-etologii/>
30. Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. Prolonged therapy with indirect anticoagulants in patients with atrial fibrillation with no damage to heart valves (prospective observation). Part I. Effect of 12-month therapy with acenocumarol on D-dimer level, thrombosis frequency and hemodynamic parameters in the left atrial appendage. *Kardiologiya = Kardiologia*. 2004;44(6):19–25. (In Russ.)
31. Yamaji K., Fujimoto S., Yutani C., Hashimoto T., Nakamura S. Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism? *Cardiology*. 2002;97(2):104–110. doi: 10.1159/000057681.
32. Göldi T., Krisai P., Knecht S., Aeschbacher S., Spies F., Zeljkovic I. et al. Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(12):1406–1414. doi: 10.1016/j.jacep.2019.09.003.
33. Durmaz E., Karpuz M.H., Bilgehan K., Bilgehan K., Ikitimur B., Ozmen E. et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy: 3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;5. doi: 10.1007/s10554-020-01811-x.
34. Salemi A., De Micheli A., Aftab A., Elmously A., Chang R., Wong S.C., Worku B.M. Transcatheter aortic valve replacement in the setting of left atrial appendage thrombus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(6):842–849. doi: 10.1093/icvts/ivy189.
35. Palmer S., Child N., de Belder M.A., Muir D.F., Williams P. Left Atrial Appendage Thrombus in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Clinical Impact, and the Role of Cardiac Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(2):176–184.
36. Lenders G.D., Paelinck B.P., Wouters K., Claeys M.J., Rodrigus I.E., Van Herck P.L. et al. Transesophageal echocardiography for cardiac thromboembolic risk assessment in patients with severe, symptomatic aortic valve stenosis referred for potential transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1470–1474. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.302.
37. Collins L.J., Silverman D.I., Douglas P.S., Manning W.J. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*. 1995;92(2):160–163. doi: 10.1161/01.cir.92.2.160.
38. Scardi S., Mazzone C., Pandullo C., Goldstein D., Perkan A. A longitudinal study on left atrial thrombosis in patients with non-rheumatic atrial fibrillation treated with anticoagulants. *G Ital Cardiol*. 1997;27(10):1036–1043. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/9359051/A-longitudinal-study-on-left-atrial-thrombosis-in-patients-with-non-rheumatic-atrial-fibrillation-tr>.
39. Corrado G., Tadeo G., Beretta S., Tagliagambe L.M., Manzillo G.F., Spata M., Santarone M. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients

- with atrial fibrillation. *Chest*. 1999;115(1):140–143. doi: 10.1378/chest.115.1.140.
40. Hwang J.J., Kuan P., Tzou S.S., Fuh M.C., Cheng J.J., Lien W.P. Resolution of left atrial thrombi after anticoagulant therapy in patients with rheumatic mitral stenosis: report of four cases. *J Formos Med Assoc*. 1993;92(1):72–77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8099832>.
 41. Jaber W.A., Prior D.L., Thamilarasan M., Grimm R.A., Thomas J.D., Klein A.L., Asher C.R. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2000;140(1):150–156. doi: 10.1067/mhj.2000.106648.
 42. Akdeniz B., Türker S., Öztürk V., Badak O., Okan T., Aslan O. et al. Cardioversion under the guidance of transesophageal echocardiography in persistent atrial fibrillation: results with low molecular weight heparin. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):49–55. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.019.
 43. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Ling Meng I., Kirsch B. et al. Rationale and design of a study exploring the efficacy of once-daily oral rivaroxaban (X-TRA) on the outcome of left atrial/left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(4):464–471.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.020.
 44. Fleddermann A., Eckert R., Muskala P., Hayes C., Magalski A., Main M.L. et al. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):57–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.026.
 45. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H., Tanaka N., Ishihara H. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J*. 2013;11(1):26. doi: 10.1186/1477-9560-11-26.
 46. Miwa Y., Minamishima T., Sato T., Sakata K., Yoshino H., Soejima K. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. *J Arrhythm*. 2016;32(3):233–235. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.009.
 47. Santangelo G., Ielasi A., Antonio Scopelliti P., Pattarino F., Tespili M. Apixaban-Induced Resolution of A Massive Left Atrial and Appendage Thrombosis in a Very Elderly Patient. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(4):1509. doi: 10.4022/jafib.1509.
 48. Watanabe T., Shinoda Y., Ikeoka K., Minamisaka T., Fukuoka H., Inui H., Hoshida S. Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation. *Intern Med*. 2017;56(15):1977–1980. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8508.
 49. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:545–547. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
 50. Lin C., Quan J., Bao Y., Hua W., Ke M., Zhang N. et al. Outcome of non-vitamin K oral anticoagulants in the treatment of left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(3):658–663. doi: 10.1111/jce.14365.
 51. Hammerstingl C., Pötzsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2013;109(04):583–584. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
 52. Takasugi J., Yamagami H., Okata T., Toyoda K., Nagatsuka K. Dissolution of the left atrial appendage thrombus with rivaroxaban therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(4):322–323. doi: 10.1159/000354315.
 53. Uda Y., Phan T.D., Kistler P.M. Persistent left atrial thrombus on treatment with rivaroxaban and subsequent resolution after warfarin therapy. *Intern Med J*. 2016;46(7):855–856. doi: 10.1111/imj.13089.
 54. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T., Deuster O., Meinehtz T., von Bardeleben S. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):29–36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
 55. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
 56. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. doi: 10.1186/s12968-018-0494-3.
 57. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

58. O'Gara P., Kushner F., Ascheim D., Casey D.E. Jr., Chung M.K., de Lemos J.A. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
59. Kaya A., Hayiroğlu M.I., Keskin M., Tekkeşin A.İ., Alper A.T. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(4):335–337. doi: 10.5543/tkda.2015.68054.
60. Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(1):2324709617697991. doi: 10.1177/2324709617697991.
61. Nagamoto Y., Shiomi T., Matsuura T., Okahara A., Takegami K., Mine D. et al. Resolution of left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran. *Heart Vessels*. 2014;29(4):560–562. doi: 10.1007/s00380-013-0403-5.
62. Padilla Pérez M., Salas Bravo D., Garcelán Trigo J.A., Vazquez Ruiz de Castroviejo E., Torres Llergo J., Lozano Cabezas C., Fernández Guerrero J.C. Resolution of left ventricular thrombus by rivaroxaban. *Future Cardiol*. 2014;10(3):333–336. doi: 10.2217/fca.14.12.
63. Mano Y., Koide K., Sukegawa H., Kodaira M., Ohki T. Successful resolution of left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(1):118–123. doi: 10.1007/s00380-014-0562-z.
64. Nakasuka K., Ito S., Noda T., Hasuo T., Sekimoto S., Ohmori H. et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med*. 2014;2014:814524. doi: 10.1155/2014/814524.
65. Makrides C.A. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217843. doi: 10.1136/bcr-2016-217843.
66. Degheim G., Berry A., Zughab M. Offlabel use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(5):98–101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181265>.
67. Fleddermann A., Hayes C., Magalski A., Main M.L. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):367–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009.
68. Tomasoni D., Sciatti E., Bonelli A., Vizzardi E., Metra M. Direct oral anticoagulants for the treatment of left ventricular thrombus - a new indication? A meta-summary of case reports DOACs in left ventricular thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. doi: 10.1097/FJC.0000000000000826.
69. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M., Cleland J.G.F., Fu M., Gheorghiade M. et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342. doi: 10.1056/NEJMoa1808848.
70. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G.F. et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *European Heart Journal*. 2019;40(44):3593–3602. doi: 10.1093/eurheartj/ehz427.
71. Andreas M., Moayedifar R., Wieselthaler G., Wolzt M., Riebandt J., Haberl T. et al. Increased thromboembolic events with dabigatran compared with vitamin k antagonism in left ventricular assist device patients: a randomized controlled pilot trial. *Circ Heart Fail*. 2017;10(5):e003709. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003709.
72. Casazza F., Becattini C., Guglielmelli E., Florian I., Morrone V., Caponi C. et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(1):53–57. doi: 10.1160/TH13-04-0303.
73. Torbicki A., Galie N., Covezzoli A., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z.; Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245–2251. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0.
74. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;79(10):1433–1435. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00162-8.
75. Rai M.P., Herzallah K., Alratroot A., Laird-Fick H. The dilemma in the management of haemodynamically stable pulmonary embolism with right heart thrombus. *BMJ Case Rep*. 2019;12(7). pii: e229162. doi: 10.1136/bcr-2018-229162.
76. Kukla P., McIntyre W.F., Koracevic G., Kutlesic-Kurtovic D., Fijorek K., Atanaskovic V. et al. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2015;115(6):825–830. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.049.

77. Satiroğlu O., Durakoğlugil M.E., Uğurlu Y., Sahin I., Doğan S., Ergül E. et al. Successful thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in cases of severe pulmonary embolism with mobile thrombi in the right atrium. *Interv Med Appl Sci.* 2014;6(2):89–92. doi: 10.1556/IMAS.6.2014.2.6.
78. Krivosheeva E.N., Komarov A.L., Shakhnovich R.M., Fedotchenkov I.S., Panchenko E.P. Clinical analysis of a patient with antiphospholipid syndrome and sub-massive pulmonary embolism. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2018;(1):76–87. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-76-87.
79. Akdis D., Chen K., Saguner A.M., Stämpfli S.F., Chen X., Chen L. et al. Clinical Characteristics of Patients with a Right Ventricular Thrombus in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1373–1378. doi: 10.1055/s-0039-1688829.
80. Nakano M., Yamaguchi Y., Kutsuzawa D., Kumagai K. Rapidly formed right ventricular thrombus detected by intracardiac echocardiography before catheter ablation in a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep.* 2015;1(5):384–385. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.004.
81. Ito K., Iwasaki Y.K., Fujimoto Y., Oka E., Takahashi K., Tsuboi I. et al. Massive Right Atrial Thrombus Formation Followed by an Atrial Flutter with 1:1 Atrioventricular Conduction in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2016;55(16):2213–2217. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5520.
82. Wei F., Fangang W., Jiangli H., Zhaoping L., Lijun G., Wei G. Recurrent intraventricular thrombus following myocardial infarction. *International Journal of Cardiology.* 2015;181:315–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.151.
83. Javanshir E., Sadat-Ebrahimi S.R., Parvizi R., Toufan M., Sate H. Giant mass but small symptoms; huge thrombosis in the right atrium originating from the superior vena cava and protruding to the right ventricle: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):312. doi: 10.1186/s13256-019-2240-3.
84. Kavalierchik V., Stöbe S., Hagendorff A., Augustyniak J., Staudt A. Right Atrial Thrombus Formation as Complications in the Presence of Hemodialysis Catheter and Central Venous Catheter. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(19):1349–1353. doi: 10.1055/a-0891-4955.
85. Korkeila P., Mustonen P., Koistinen J., Nyman K., Ylitalo A., Karjalainen P. et al. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study. *Europace.* 2010;12(6):817–824. doi: 10.1093/europace/euq075.
86. Koć M., Kostrubiec M., Elikowski W., Meneveau N., Lankeit M., Grifoni S. et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J.* 2016;47(3):869–875. doi: 10.1183/13993003.00819-2015.
87. Barrios D., Rosa-Salazar V., Jimeñez D., Morillo R., Muriel A., Del Toro J. et al. RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1377–1385. doi: 10.1183/13993003.01044-2016.

Информация об авторе:

Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: KateKrab@list.ru

Information about the author:

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: KateKrab@list.ru